

95  
de J



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**Detección de Portadores Faringeos de  
Neisseria meningitidis y/o Moraxella  
(Branhamella) catarrhalis.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A:

Adriana Molina Ramírez



MEXICO, D. F.

1993

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E

INTRODUCCION .....	1
OBJETIVO .....	2
I. GENERALIDADES ACERCA DE	
<i>N. meningitidis</i> Y <i>Moraxella catarrhalis</i>	
i. Taxonomía .....	3
ii. Características microscópicas .....	5
iii. Propiedades culturales .....	5
iv. Identificación en el laboratorio .....	7
v. La meningitis séptica epidémica .....	10
vi. Importancia clínica de <i>N. catarrhalis</i> ..	27
II. PARTE EXPERIMENTAL	
i. Equipo, material, reactivos y medios de cultivo .....	39
ii. Metodología .....	40
iii. Resultados .....	42
iv. Discusión .....	44
CONCLUSIONES .....	48
BIBLIOGRAFIA .....	49

## INTRODUCCION

*N. meningitidis* y *M. catarrhalis* figuran entre los numerosos microorganismos que se transmiten por via aérea y encuentran su tejido "blanco" primario en la faringe humana. desde donde -posteriormente- se desplazan hacia otras regiones anatómicas, en las cuales ocasionan procesos patológicos que llegan a poner en riesgo la salud de los seres humanos.

La primera de las especies mencionadas destaca, en varios países desarrollados, entre los 3 principales agentes etiológicos de meningitis si bien, en medios como el nuestro, su incidencia en esta grave enfermedad es casi nula. Por su parte, a *M. catarrhalis* se le reconoce una considerable frecuencia en afecciones tales como sinusitis y otitis media, aunque recientemente se le ha comprobado un protagonismo líder en la exacerbación de la bronquitis crónica.

En ambos casos, es claro que los individuos enfermos y los portadores sanos constituyen los focos infecciosos de mayor importancia para el resto de la comunidad, dado que liberan a estas bacterias hacia el medio ambiente, tanto al toser como al estornudar.

El presente trabajo pretende establecer la frecuencia de portadores faríngeos de una y otra especie en nuestro medio para que, en relación a *N. meningitidis*, se ratifique o rectifique la premisa de que no somos susceptibles de ser colonizados por ella y, por otra parte, para que los datos que se obtengan acerca de *M. catarrhalis*, permitan valorar la afirmación de algunos profesionales, respecto a que se trata de un integrante común de la flora faríngea en los individuos sanos. Esto último es de suma trascendencia, puesto que dicha consideración genera todo un problema de interpretación de los resultados, para quienes en los laboratorios clínicos llegan a aislar a este microorganismo a partir de diversas muestras provenientes de personas con patologías respiratorias.

#### OBJETIVO

Establecer la frecuencia de los portadores faríngeos de *N. meningitidis* y/o *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, considerando parámetros tales como la edad y sexo de los individuos.

## I. GENERALIDADES ACERCA DE *N. meningitidis* Y *N. catarrhalis*

### i. Taxonomía

Los géneros *Neisseria* y *Moraxella* forman parte de la Familia VIII: *Neisseriaceae*, localizada en la Sección 4 del Bergey's Manual of Systematic Bacteriology (7, 43).

Por lo que se refiere a *N. meningitidis*, puede establecerse que los autores no han enfrentado mayores problemas para clasificarla: esta especie recibió originalmente el nombre de *Micrococcus meningitidis* (1903), por parte de Albretch y Ghon; posteriormente, en 1969, Kingsbury observó que su DNA y el de *N. gonorrhoeae* presentaban una similitud de hasta 80 % en cuanto a la secuencia de sus nucleótidos, pero, más tarde, los estudios sobre hibridación DNA/DNA, -realizados por Hoke y Vedros (1982)- demostraron una homología superior al 93 %; ello determinó que se les pudiera proponer como subespecies de una sola especie, aunque finalmente esto no se aceptó, debido a que ambas difieren -en gran medida-, respecto a la clase de padecimientos que ocasionan al humano (7, 43).

Contrastando con lo anterior, *M. catarrhalis* ha sufrido toda una serie de cambios taxonómicos: Kolle y Frosch la reportaron por primera vez, en 1966, como *Micrococcus catarrhalis*, pero al comprobarse que comparte características morfológicas con numerosas especies del género *Neisseria*, además de dar

positiva la prueba de la citocromo oxidasa, se le incluye dentro de la Familia *Neisseriaceae*, asignándosele el nombre de *Neisseria catarrhalis* (7, 43).

En 1970, Catlin la sometió a estudios de hibridación de DNA, calculó su porcentaje de guanina-citocina, ácidos grasos, proteínas y polisacáridos de membrana citoplasmática, estudió sus propiedades antigénicas y realizó experimentos de transformación genética, llegando a la conclusión de que difería notablemente de los miembros del género *Neisseria*; por tal motivo, recomendó su incorporación a un género independiente: *Branhamella*, en honor a Sara Branham y a sus contribuciones relacionadas con la Familia *Neisseriaceae*.

En 1979, Bovre presentó datos que demostraban una estrecha relación entre ella y las especies del género *Moraxella* proponiendo la división de este último en dos subgéneros: *Branhamella* y *Moraxella*; el primero para la especie que se constituía por células esféricas o cocoides, y el segundo, para las que se integraban por elementos bacilares (43).

En 1984, se aceptó finalmente la propuesta de Bovre, al grado de que en el actual Manual de Bergey's de Bacteriología Sistemática, este microorganismo se incluye clasificado como sigue (43):

Familia: *Neisseriaceae*  
Género: *Moraxella*  
Subgénero: *Branhamella*  
Especie: *catarrhalis*

## ii. Características microscópicas

*N. meningitidis* y *M. catarrhalis* son cocos Gram negativos -aunque algunas cepas tienden a resistir la decoloración con alcohol-acetona- de 0.6 a 0.8 x 0.8 a 1  $\mu$ ; se agrupan en pares y presentan sus lados adyacentes aplanados, lo cual hace que se les describa en la literatura como estructuras que semejan riñones; son inmóviles, no esporulados y *N. meningitidis* tiene cápsula de polisacáridos, en tanto que a *M. catarrhalis* se le considera no capsulado. Por otro lado, se ha comprobado plenamente que ambas poseen fimbrias o pili, a través de los cuales pueden adherirse a las células de varios tejidos, destacando las mucosas de las vías respiratorias y del tracto genital femenino (4, 8, 26, 38, 39, 53, 66).

## iii. Propiedades culturales

### iii.1. Medios de cultivo

En este rubro, es claro que *N. meningitidis* y *M. catarrhalis* también manifiestan notables diferencias. La primera es tan exigente, en cuanto a sus requerimientos nutricionales, que la literatura y los laboratorios clínicos no evidencian discrepancias sobre los medios necesarios; de hecho, existe una coincidencia plena acerca del Thayer Martin o su fórmula modificada -la cual contiene hemoglobina, vancomicina, colistín y nistatín, trimetoprim y polienriquecimiento-, aunque también se mencionan otros muy similares como el Martin Lester, Catlin Scholer, etc. (4, 8, 26, 39).

En cuanto a *M. catarrhalis*, ésta puede desarrollar en medios de cultivos simples y, por ello, su aislamiento se considera muy viable en gelosa sangre y gelosa chocolate, mismos que se emplean con regularidad en el procesamiento de todo tipo de muestras clínicas. Sin embargo, debe considerarse que no crece en agar Mc Conkey, por ello suele tomarse como una característica, que diferencia a esta bacteria de las otras especies de *Moraxella* (16, 18, 19, 40, 66).

Cabe señalar que, aunque numerosas cepas desarrollan en Thayer Martin modificado, otras no llegan a manifestarse en el primocultivo.

En la actualidad, los medios que los autores recomiendan son el AB, B4, HIV1, Frantz y, algunos otros, que contienen aminoácidos, purinas, pirimidinas y extracto de levadura, y que además suelen emplearse para conservar las cepas aisladas.

Es importante citar que existen algunos infectólogos que recomiendan la utilización de medios tales como el agar para DNAsa, ya que, además de que en él se pueden aislar las cepas provenientes de muestras clínicas, es posible percatarse de la capacidad de este microorganismo para sintetizar DNAsas, diferenciándolo del género *Neisseria*, cuyas especies no cuentan con esta propiedad (16, 18, 19, 40, 46).

### iii.2. Condiciones de incubación

*N. meningitidis* y *M. catarrhalis* son aerobias estrictas y sus colonias desarrollan en 24 a 48h cuando se les incuban a 35-37°C, en atmósfera de 5 a 10 de CO<sub>2</sub> (4, 8, 19, 26, 39, 40).

### iii.3. Características microscópicas

Una vez transcurrido el periodo mencionado, la identificación presuntiva de ambos microorganismos no representa mayores problemas, ya que sus colonias varían entre 1 y 3 mm de diámetro y son grises, convexas y de bordes regulares.

Debe considerarse que, en el caso de los meningococos, a las características anteriores se deben agregar su aspecto y consistencia mucóide, acordes con su propiedad de producir grandes cápsulas (4, 8, 26, 38, 39).

### iv. Identificación en el laboratorio

En general, *N. meningitidis* y *M. catarrhalis* pueden diferenciarse fácilmente de otras especies que integran la familia *Neisseriaceae*, el hecho de que sean diplococos Gram negativos es suficiente para no confundirlas con *Acinetobacter* y otras especies de *Moraxella* aunque, en el caso de *M. catarrhalis* también son útiles las pruebas de citocromo oxidasa, la utilización de glucosa, la reducción de nitratos y su incapacidad para desarrollarse en agar Mc Conkey (Tabla 1) (4, 16, 40, 45, 49, 72).

Tabla 1. Diferenciación entre *M. catarrhalis* y los miembros de la Familia *Neisseriaceae* (49, 72).

Microorganismo	Morfología	Ox	Glu	NO <sub>3</sub>	McC
<i>Neisseria sp</i>	Diplococos Gram(-)	+	+	d	-
<i>M. catarrhalis</i>	Diplococos Gram(-)	+	-	+	-
<i>Moraxella sp</i>	Cocobacilos Gram(-)	+	-	d	+
<i>Acinetobacter sp</i>	Cocobacilos Gram (-)	-	-	-	+

Claves: Ox= Oxidasa, Glu= Glucosa, NO<sub>3</sub>= Reducción de nitratos, McC= Capacidad para desarrollar en agar Mc Conkey.

Tabla 2. Diferenciación bioquímica entre *M. catarrhalis* y las principales especies del género *Neisseria*.

Especie	Ox	DNA	G	M	L	S	F	NO <sub>2</sub>	NO <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> S	Pig
<i>N. gonorrhoeae</i>	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>N. meningitidis</i>	+	-	+	+	-	-	-	V	-	-	-
<i>N. subflava</i>	+	-	+	+	-	V	V	+	-	+	+
<i>N. flava</i>	+	-	+	+	-	+	V	-	-	-	-
<i>N. lactamicus</i>	+	-	+	+	+	-	-	+	-	-	-
<i>N. sicca</i>	+	-	+	+	V	+	+	+	-	+	-
<i>N. mucosa</i>	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-
<i>N. flavescens</i>	+	-	-	-	+	-	-	+	-	+	+
<i>N. perflava</i>	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>M. catarrhalis</i>	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-

Claves: Ox= Oxidasa, DNA= Producción de DNAsas, G= Glucosa, M= Maltosa, L= Lactosa, S= Sacarosa, F= Fructosa, NO<sub>3</sub>= Reducción de nitratos, NO<sub>2</sub>= Reducción de nitritos, H<sub>2</sub>S= Producción de ácido sulfhídrico, Pig= Pigmentación, V= Variable.

Una vez descartados *Acinetobacter* y otras especies de *Moraxella*, lo cual resulta relativamente sencillo de lograr, la mayoría de los laboratorios clínicos aplica reacciones bioquímicas basadas en las pruebas de la citocromo oxidasa y en la oxidación de carbohidratos (Tabla 2) (45, 49, 72).

En cuanto a la utilización de carbohidratos, *N. meningitidis* oxida sólo glucosa y maltosa, mismos en los que se originan resultados negativos para *N. flavescens*, *N. perflava* y *M. catarrhalis*; esta última se diferencia de las dos anteriores, en función de la prueba de reducción de nitratos (8, 45, 49).

Adicionalmente, la capacidad para sintetizar DNAsa -que se puede poner de manifiesto en el agar para DNAsa, empleando como revelador azul de orto-toluidina-, también diferencia a *M. catarrhalis* de otras especies de la Familia *Neisseriaceae*, exceptuando a *Kingella denitrificans* y *N. caviae* las cuales difícilmente parasitan al ser humano.

Por lo que se refiere a serología, su aplicación en la identificación de *M. catarrhalis* es prácticamente nula, dado que se ha demostrado que diversas especies de *Neisseria* comparten con ella antígenos solubles, que dan lugar a numerosas reacciones cruzadas (18, 40, 45).

No obstante, otro antígeno presente en estas especies, la proteína P, parece constituir una opción futura, pero aún se

requiere de investigaciones adicionales para establecer su posible utilidad diagnóstica (12, 16, 18, 35, 55).

En cuanto a *N. meningitidis*, la situación varía radicalmente, puesto que existen varios equipos de distribución comercial que la identifican confiablemente, incluyendo los que se basan en reacciones de coagulación y en las de hinchamiento capsular (4, 8).

#### v. Meningitis séptica epidémica

La principal patología relacionada con los meningococos es la meningitis purulenta, la cual se define como un proceso inflamatorio debido a la presencia de bacterias en el espacio subaracnoideo, y que afecta piamadre, aracnoides, ventrículos y LCR, ya sea de manera directa o como consecuencia del flujo que existe a través de los agujeros (de Magendie y Luschka (5, 6, 11, 21, 22, 31, 34, 46).

Cabe mencionar que a la fecha se han detectado 12 serogrupos de *N. meningitidis*: A, B, C, D, X, Y, 29E (Z'), W135, H, I, K y L, siendo el A, B, C e Y, los más importantes en E.U.A. (4, 8, 13).

#### v.1. Factores predisponentes

De acuerdo a los datos procesados en el CDC durante el periodo 1980-1988, los principales agentes causales de meningitis

bacteriana en pacientes de 2 meses a 10 años de edad son : *H. influenzae* con una incidencia del 43.9 %, *N. meningitidis* con 20.7 % y *S. pneumoniae* con 12 %. Lógicamente, estas frecuencias varían en función de la raza y de otros factores que predisponen al paciente a adquirir el padecimiento; de hecho, la meningitis meningocócica es muy rara en México, debido a motivos de orden racial, a diferencia de lo que sucede en diversos países desarrollados, en los cuales este microorganismo figura entre los 3 principales agentes etiológicos (5, 6, 25, 31, 35, 42, 61).

Cabe subrayar que las condiciones predisponentes de esta enfermedad pueden clasificarse como intrínsecas y extrínsecas. Entre las primeras destaca precisamente la raza y la edad, el sexo, el estrato económico, la cohabitación con portadores nasofaríngeos de cepas virulentas, la ausencia de anticuerpos bactericidas en los fluidos de los individuos y otros defectos inmunológicos -como la deficiencia en cuanto a los componentes finales del complemento-, la esplenectomía, la inmunodepresión -incluyendo al SIDA-, las enfermedades crónicas (alcoholismo, cirrosis, diabetes mellitus, etc.) y algunos factores maternos asociados al nacimiento -la ruptura prematura de las membranas, la labor prolongada, las infecciones patológicas en el canal vaginal y la manipulación exagerada- (5, 6, 21, 22, 25, 34, 37).

11

Incuestionablemente, la inmunodepresión es una de las

11

principales características que se asocian a la adquisición de meningitis; por ello, las deficiencias en la respuesta inmune constituyen uno de los aspectos más estudiados y la mayor parte de los autores coinciden en señalar que las anomalías más frecuentes incluyen: defectos inmunes múltiples en el neonato, hipogammaglobulinemia, deficiencias en el sistema del complemento (especialmente las que se relacionan con los componentes finales), leucopenia, aplenia y a los defectos que radican en la inmunidad celular. En este contexto, el agente causal varía con el trastorno; por ejemplo, la inmunodepresión suele favorecer la aparición de infecciones recurrentes por *N. meningitidis* en el SNC, en tanto que las deficiencias en C6 a C8 y las que son inherentes a personas esplenectomizadas, se asocian repetidamente a *H. influenzae* y *S. pneumoniae* (5, 6, 21, 37, 54).

Por su parte, los factores predisponentes extrínsecos tienen en común el impedir la adecuada función de numerosas defensas del hospedador -barreras físicas, células fagocíticas, elementos humorales, etc.-. Entre ellos figuran los siguientes:

a) La comunicación del LCR con superficies tegumentarias, por traumatismos o defectos congénitos; en esta categoría la forma congénita más común es la que se relaciona con defectos de las leptomeninges o las cavidades lumbosacras, aunque también puede darse el caso de que el espacio cerebroespinal

se encuentre comunicado con la nariz, senos paranasales o el interior del oído; de cualquier manera, se presenta un drenado oculto de LCR, que favorece la llegada de los microorganismos desde dichos sitios hasta el SNC. De hecho, la sordera uni o bilateral en los pacientes que han padecido uno o más episodios de meningitis, debe alertar al médico en cuanto a que puede existir una posible fístula ótica-LCR que requiere de una corrección quirúrgica. Por otra parte, las fracturas de cráneo también suelen originar alguna comunicación entre el espacio cerebroespinal y la superficie mucosa de vías respiratorias altas o del oído, en cuyo caso el LCR fluye como si se tratara de rinorrea u otorrea (20, 21, 33, 34).

b) Las vías artificiales de comunicación que los catéteres originan entre el espacio cerebroespinal y otras regiones anatómicas. La inserción quirúrgica de células y su misma presencia en el organismo permiten la entrada de las bacterias al LCR y causan meningitis hasta en el 40 % de los pacientes que se encuentran en alguno de estos casos. La localización del inicio y el destino de dichos dispositivos médicos determinan la clase de bacterias que pueden ocasionar el problema (21, 28, 34).

c) Focos supurativos cercanos al SNC tales como sinusitis paranasal, otitis media y mastoiditis. En estos casos, los agentes causales de meningitis son variables, aunque esta vía no es tan frecuente como la hematógena (20, 21, 34).

d) Ciertos factores de virulencia. En este contexto, los estudios realizados han demostrado que existen ciertos serogrupos y serotipos que cuentan con la capacidad de causar meningitis con más frecuencia que otros; por ejemplo, *N. meningitidis* Grupo B posee, a diferencia de otros serotipos de esta especie, una cápsula antifagocitaria más efectiva y, además, es capaz de neutralizar la acción bactericida del sistema del complemento; esto último también se ha detectado en *E. coli* K1, la cual por cierto, es casi idéntica al meningococo desde el punto de vista antigénico (21, 22, 34, 63).

## v.2. Patogenia

En general, se acepta que la mayoría de las bacterias puede penetrar a SNC a través de tres vías: por diseminación hematológica, por reproducción sostenida -de microorganismos provenientes de alguna estructura cercana- y por entrada directa al LCR -por malformaciones congénitas o por cateterización- (21, 22, 34, 54, 59, 61).

Entre las anteriores, la diseminación hematológica es, sin duda, la ruta más común. En este caso, el hospedador susceptible es colonizado por microorganismos que posteriormente penetran al torrente circulatorio y, por este medio, llegan hasta el SNC.

Frecuentemente, la nasofaringe constituye la primera región anatómica en la que se establece el agente causal. Sin

embargo, otros focos más distantes también pueden derivar en septicemias que evolucionan a meningitis.

La colonización de la nasofaringe depende, entre otros factores, de que las bacterias posean "ligandos" -adhesinas- y de que existan receptores específicos para ellos en las células de dicha región anatómica. En este contexto, los pili constituyen un tipo de "ligando" que emerge de la superficie del cuerpo de varias bacterias productoras de meningitis humana. Estudios realizados por Gilchrist, asocian al pili somático de *N. meningitidis* con el ataque de esta especie a las vías respiratorias altas. A lo anterior podría relacionarse el hecho de que Punsalag y Sawyer han demostrado que el gonococo piliado es más resistente a la fagocitosis que el que no presenta esta característica; esto puede sugerir que los pili del meningococo también podrían desempeñar algún papel semejante (67, 73).

Por otra parte, también existen evidencias de que el sitio de ataque es importante, ya que el número y distribución de sitios de recepción para las adhesinas bacterianas difiere entre las distintas células humanas. Lo anterior resulta sumamente interesante sobre todo si se considera que, en ocasiones, los microorganismos que poseen pili tienden a atacar a un solo tipo de células, mientras que los que previamente se han tratado con tripsina lo hacen indistintamente sobre cualquier clase de tejidos que contengan moco (42, 67).

En general, se desconocen los mecanismos mediante los cuales *N. meningitidis* y otros microorganismos que ocasionan meningitis dan lugar -según sea el caso-, tanto al estado de portador en vías respiratorias altas como a la invasión de la superficie de la mucosa nasofaríngea, antes de llegar a las meninges (21, 22, 31, 34).

Para demostrar que los tejidos humanos poseen receptores que favorecen al establecimiento de agentes causantes de meningitis, Stephensen (1981) desarrolló un modelo experimental de células columnares nasofaríngeas, que permite estudiar la interacción entre éstas y los meningococos que poseen pili y cápsulas. Sus observaciones, en el microscopio electrónico, mostraron lo siguiente: el microorganismo ataca selectivamente a las células columnares no ciliadas de la nasofaringe y, como consecuencia, las microvellosidades de dichas células se elongan, engloban a la bacteria y la introducen a su citoplasma. Seis a doce horas después, las vacuolas endocíticas que contienen a los meningococos se localizan en la porción apical de algunas de las células invadidas y, posteriormente, los diplococos se detectan en los tejidos subepiteliales adyacentes al tejido linfóide. Según lo anterior, los microorganismos logran penetrar la capa epitelial antes de introducirse en el torrente circulatorio y su interacción con las microvellosidades de las células no ciliadas genera, en la superficie de éstas, la aparición de una invaginación parecida a una huella. Es decir, el ataque de

la bacteria a las células nasofaríngeas origina, en éstas, toda una reestructuración superficial resultante de la interacción entre los ligandos bacterianos y los receptores celulares del hospedador (67, 68, 69).

La probable diseminación que ocurre después de la colonización nasofaríngea suele depender en alto grado, de la capacidad del microorganismo para producir IgA hidrolasas. Sin embargo, también gravita el hecho de que la cepa involucrada posea o no cápsulas antifagocitarias (31, 34, 56, 70).

La IgA hidrolasa es una enzima proteolítica altamente específica que se ha identificado ampliamente en bacterias patógenas, entre las cuales se encuentra *N. meningitidis*; de acuerdo a su forma de acción, corresponde a una endopeptidasa cuya actividad puede distinguirse de las otras enzimas bacterianas por su capacidad de romper la IgA humana, reeditando fragmentos Fab alfa y Fc alfa, los cuales no son degradados posteriormente (31, 34, 56, 70).

En resumen, puede afirmarse que la colonización primaria de la mayoría de los agentes etiológicos es nasofaríngea y que, en ella, son decisivos varios factores de patogenicidad: las adhesinas -para lograr el establecimiento-, la cápsula -para impedir la fagocitosis- y la capacidad de sintetizar IgA hidrolasa -para romper anticuerpos que radican en la IgA secretoria-. Sin embargo, faltan por detectarse e investigarse

otros elementos que también podrían aportar mayor virulencia a los microorganismos que ocasionan meningitis.

En relación a lo antes mencionado, existen evidencias de que algunos componentes de la pared celular de las bacterias también pueden generar procesos inflamatorios en el SNC. Esto se ha demostrado en conejos a los cuales se les han administrado, intracisternalmente, fracciones de la pared celular del neumococo (64).

Por otro lado, también se ha logrado comprobar que algunos componentes de la pared celular disparan la vía alterna del complemento al unirse a la fracción C3b (64).

Según lo establecido por algunos investigadores, la presencia de componentes -individuales- de la pared celular en el LCR, se debe al efecto de los antibióticos -bactericidas o bacteriostáticos- administrados durante el tratamiento; en tal caso, esto también podría contribuir al incremento de la inflamación en el espacio subaracnoideo durante la meningitis bacteriana (59, 64, 70).

### v.3. Patología

En la meningitis, los sitios primarios del proceso infeccioso son las meninges, sus extensiones dentro de los ventrículos y el fluido cerebroespinal; sin embargo, los cambios patológicos también involucran a las estructuras cercanas,

hasta las que se desplazan las bacterias. De esta forma, es como pueden presentarse simultáneamente, los empiemas subdural o ventricular (3, 11, 31, 34, 38, 56).

En los procesos incipientes, el material purulento puede no detectarse fácilmente; lo mismo suele ocurrir en los casos fulminantes, en los que el paciente muere por toxemia -antes de que se produzca el exudado- habiendo manifestado sólo signos de hiperemia meníngea y aumento de volumen del LCR. Sin embargo, los eventos más frecuentes una vez que va evolucionando el proceso patológico, son: al formarse el pus, el espacio subaracnoideo se enturbia y aparecen redes de fibrina, hasta que más tarde se origina un exudado francamente purulento (5, 6, 21, 22, 42, 54, 56, 59, 61, 70).

De esta manera, los vasos corticales se dilatan y la difusión del proceso infeccioso a través de las paredes venosas ocasiona trombosis; por su parte, el epéndimo puede presentar un aspecto granuloso e incorporar material fibrinoso a su superficie, sobre todo a nivel del cuarto ventrículo. Además, el plexo coroideo, que ordinariamente es rojo brillante, también llega a cubrirse con el exudado (5, 6, 54, 59, 70).

En los infantes, el hidrocéfalo puede presentarse como una complicación de la meningitis, debido a la acumulación de material purulento en los agujeros Magendie y Luschka y/o en el espacio subaracnoideo -en torno a la protuberancia y el

cerebro medio-. En este último caso se bloquea el flujo de LCR de la cisterna magna y los recessos laterales hacia las cisternas y convexidades basales, generándose una hipertensión craneal (3, 21, 22, 42, 59).

A través de recopilaciones clínicas, se ha logrado comprobar que la ventriculomegalia es la anomalía encontrada más comúnmente en niños con meningitis bacteriana. Estudios realizados en 67 infantes mostraron que 28 de ellos presentaron esta entidad aunque, por medio de tomografía axial computarizada, también se detectaron otras alteraciones tales como disminución de la masa cerebral, obstrucción del fluido cerebroespinal, y dilatación de los ventrículos y aumento del espacio subaracnoideo, de la cisterna basilar y de la cisura interhemisférica (5, 22, 31, 33, 42, 59).

Como se puede apreciar, las superficies occipitales son habitualmente las menos afectadas; sin embargo, los acúmulos locales de pus pueden aparecer muy densos y bloquear la salida del líquido en la cisterna magna; en este caso, las punciones que involucran a este sitio suelen resultar infructuosas. El color del exudado y su consistencia varían según el agente infeccioso: cuando se trata de meningococos, es gris blanquecino o amarillo. Cabe señalar, por otra parte, que el exudado también se puede localizar en su foco de origen; tal es el caso de la meningitis otógena, sin embargo, ésta es sumamente rara (5, 6, 21, 22, 31, 34).

#### v.4. Manifestaciones clínicas

Entre éstas se cuentan los signos relacionados con la infección, tales como la fiebre con escalofríos, malestar generalizado, mialgia -característica en la etapa prodrómica de meningitis meningocócica- y artralgia (3, 5, 6, 21, 22, 31, 34, 54, 70).

Existen, además, manifestaciones de irritación meníngea que van a depender de la reacción inflamatoria que tiene lugar alrededor de las raíces raquídeas sensibles y de los nervios; entre éstas, destacan los signos positivos de Kerning y Brudzinski. El de Kerning se refiere al dolor o resistencia a la extensión completa de las rodillas, cuando los muslos se han colocado en ángulo recto con el cuerpo, y el de Brudzinski consiste en la flexión refleja de ambas piernas por la acción anterior de la cabeza sobre el cuerpo y representa un reflujó cortical tónico. En cuanto a la cefalea intensa de tipo púlsatil, ésta se relaciona con la distorsión de los vasos sanguíneos (3, 11, 31, 34, 48, 56).

El edema cerebral puede producir cambios en el estado de conciencia durante las etapas tempranas de la meningitis, o como consecuencia de la administración excesiva de líquidos por vía parenteral; secundariamente, puede ocurrir la herniación cerebral, según se observó en un estudio retrospectivo de 302 niños con meningitis bacteriana, en el que 67 % de ellos experimentó este síndrome.

La pérdida de la identidad ocurre en un 20 a 30 % de los pacientes jóvenes con meningitis bacteriana, en tanto que la hemiparesia, tetraparesia, los defectos del campo visual, los trastornos de mirada conjugada y la disfasia, aparecen en un 7 a 14 % de los enfermos y parecen deberse a la necrosis cortical o a la vasculitis oclusiva (3, 11, 31, 34, 48, 56).

Las lesiones a los nervios craneales ocurren sólo en el curso de la enfermedad aguda, afectando únicamente al 12 % de los pacientes y siendo el tercero y sexto par, los más frecuentemente dañados, aunque no se destaca la implicación del octavo par (3, 11, 34, 56).

Lógicamente, las manifestaciones "típicas" suelen cambiar sustancialmente cuando se trata de un recién nacido o de lactantes menores de seis meses; en ellos, los síntomas de inicio pueden ser inespecíficos, destacando la irritabilidad o somnolencia, el rechazo al alimento, fiebre o tendencia a la hipotermia, disminución de los reflejos primarios -tales como búsqueda, succión o deglución, etc.-; posteriormente, pueden sobrevenir alteraciones del estado de conciencia, vómitos, crisis convulsivas, distensión abdominal y, a la exploración física, fontanela abombada, hipertonia, rigidez, hiperreflexia osteotendinosa o "caída de la cabeza en gota"; en estos casos, generalmente no pueden comprobarse signos de irritación meníngea, o bien, éstos son muy difíciles de valorar como tales (3, 31, 42, 56).

## v.5. Alteraciones en el LCR

Entre las alteraciones que sufre el LCR, la leucocitosis suele considerarse como un signo representativo, en el cual el número de leucocitos alcanza cifras de hasta 1,000 a 10,000 por  $\text{cm}^3$ . En los pacientes con fiebres, meningismos y el estado mental alterado, la interpretación de la reacción celular -que ocurre en el LCR- es importante para distinguir entre una meningitis bacteriana y una viral; la primera se asocia a datos de 1,000 células o más por  $\text{cm}^3$ , con predominio de granulocitos, aunque también se detecta una elevación variable de glucosa; en cuanto a los niveles de las proteínas, éstos son superiores a 45 mg % y en la mayoría de los casos se llegan a alcanzar valores entre los 100 y 500 mg %; según Fremont, el mencionado aumento en el contenido proteico se debe a la mayor permeabilidad que se gana con el fallo parcial de la membrana osmótica. Por lo que se refiere a la disminución en la concentración de la glucosa, los valores a los que ésta llega son inferiores a 40 mg % (6, 34, 48, 70).

En la meningitis bacteriana, otra alteración del LCR radica en el descenso de la concentración de cloruros; esto se atribuye ordinariamente a una reacción del organismo para compensar el aumento de las proteínas y, por ende, para conservar las relaciones de la presión normal entre el LCR y el plasma; sin embargo, otros autores sugieren que dicha disminución se debe a la retención de líquido por efecto de las fiebres tempranas, en cuyo caso puede existir oliguria con

polidipsia diluyéndose los cloruros tanto del plasma como del LCR (6, 17, 34, 48, 70).

Por otra parte, en las meningitis bacterianas la presión del LCR se eleva considerablemente -por arriba de 180 mm H<sub>2</sub>O-; por ello, la detección de presiones bajas durante la punción lumbar debe relacionarse con la posibilidad de una oclusión parcial en la aguja. Las presiones superiores a 400 mm H<sub>2</sub>O sugieren inflamación en el cerebro y una probable herniación cerebelosa (6, 17, 34, 54, 61, 70).

#### v.6. Tratamiento de la meningitis bacteriana

Prácticamente, puede establecerse que existe una terapia antimicrobiana específica para cada uno de los agentes etiológicos de meningitis bacteriana. Es decir que, aunque en algunos casos el fármaco de elección funciona contra distintas especies, su concentración requerida en el LCR, para erradicar alguna bacteria -en particular-, puede variar considerablemente (9, 34, 47, 58).

En general, se acepta que la acción bactericida de los agentes antimicrobianos en el LCR depende de dos factores: de su capacidad para penetrar en el sitio de la infección y de que alcancen una concentración mínima para desempeñar su función (10).

Cuando la barrera hematoencefálica se encuentra inalterada,

muchos antibióticos beta-lactámicos alcanzan -en el LCR- sólo el 1 % de la concentración a la que están simultáneamente en el plasma. Las características que parecen influir en lo anterior incluyen el tamaño de la molécula, su capacidad de unirse a proteínas, su polaridad y el que sea o no lipofílica. Ciertas modificaciones químicas influyen en la probabilidad de que los fármacos penetren la barrera hematoencefálica; por ejemplo, la ampicilina logra atravesarla hasta que sufre de una esterificación que la hace más lipofílica; por su parte, el cloranfenicol, la rifampicina y el TMP-SZL suelen ser más efectivos que otros antibióticos debido a su relativa naturaleza lipofílica (4, 7, 10, 58, 59).

Cuando ocurre una modificación en la integridad de la barrera hematoencefálica, el grado de penetración de los antibacterianos aumenta considerablemente; en este caso, el fenómeno puede ser inducido por alguna sustancia hipermolar que origine uno o más cambios en las uniones intercelulares de las células endoteliales a nivel de la zona *occludens* (58, 59).

Los antibióticos recomendados para el tratamiento de la meningitis meningocócica, son grandes dosis de penicilina G intravenosa o, en casos de alergia a ésta, el cloranfenicol. Los pacientes deben colocarse en aislamiento respiratorio durante 24 h a partir del inicio del tratamiento y sus contactos cercanos deben recibir antibióticos profilácticos; dentro de este grupo, se incluyen los casos de contacto casero

y los de guarderías, personal médico que participó en maniobras de resucitación, intubación o succión y cualquier persona que haya podido inhalar las secreciones aéreas bucales del enfermo (5, 21, 44).

La rifampicina es el agente de elección para el tratamiento profiláctico, contra la meningococemia (600 mg por vía bucal para adultos y 10 mg/Kg por vía oral para niños dos veces al día durante dos días). La minociclina es el agente de segunda elección aunque se ha relacionado con alta frecuencia de efectos colaterales vestibulares. Aunque la penicilina es eficaz en el tratamiento de la meningococemia, no suele ser útil en la prevención, ya que no es capaz de erradicar el estado de portador (21, 44).

Los pacientes tratados por meningitis meningocócica deben recibir rifampicina antes de ser dados de alta, con el propósito de erradicar el estado de portador.

Cabe consignar que, por razones aún desconocidas, las características bactericidas de los antimicrobianos disminuyen en el LCR; al parecer, la reducción del pH en el LCR infectado (pH= 6.69 a 7.10) afecta notablemente la actividad de los antibióticos utilizados (21, 58).

Se debe considerar que la terapia antimicrobiana puede aumentar el riesgo de que se incremente el edema cerebral y,

con ello, que se dispare la presión intracraneana. Algunos estudios realizados con *N. meningitidis*, han demostrado que, al tratarse durante largo tiempo con penicilina, se produce una gran cantidad de endotoxina; en cambio, el cloranfenicol induce aumentos relativos, concluyéndose que, en el LCR, la concentración de endotoxina varía de acuerdo al antibiótico utilizado (52).

Por otra parte, se ha propuesto que los ácidos grasos poli-insaturados -particularmente el ácido araquidónico presente en la membrana de los granulocitos-, también desempeñan un papel significativo en la generación del edema; en este sentido, es posible que compuestos tales como la dexametasona -un corticosteroide- inhiba la liberación de los ácidos mencionados, o bien, que influyan en la función de las células de los capilares endoteliales para reestablecer su permeabilidad normal (44, 52).

En general, la elección de los antibióticos que constituyen la terapia se basa en los exámenes preliminares de laboratorio, las características del paciente y la zona geográfica. No obstante, pueden realizarse algunos ajustes una vez que el microorganismo se ha identificado y se han realizado las correspondientes pruebas de susceptibilidad (44, 70).

En el caso de la meningitis neonatal, la terapia antimicrobiana difiere de la que se recomienda para los

pacientes pediátricos de mayor edad y para los adultos (58, 59, 70).

#### vi. Importancia clínica de *M. catarrhalis*

Aunque existen claras evidencias de que *M. catarrhalis* puede ocasionar sinusitis, otitis media, oftalmías, infecciones urinarias, septicemia y afecciones de vías respiratorias altas, sin lugar a dudas, la principal enfermedad con la que se relaciona a esta especie es la bronquitis crónica; ésta se define como un proceso inflamatorio localizado en el árbol bronquial -que se caracteriza por la hipersecreción de moco y la ocurrencia de tos con expectoración-, que afecta al paciente en por lo menos 3 de los 12 meses de cada año y cuya duración se extiende hasta los 2 o más años (1, 15, 24, 27, 29, 41, 51, 62).

##### vi.1. Etiopatogenia asociada a la bronquitis crónica

Los factores que originan la bronquitis crónica no se han tipificado plenamente, no obstante, la generalidad de los especialistas acepta que, entre los que pueden considerarse como predisponentes, existen los de orden inmunológico, climatológico y otros más de tipo individual o familiar, aunque destacan el tabaquismo, la contaminación del ambiente y la eventual colonización de los tejidos bronquiales por diversos agentes infecciosos (27, 32, 35, 60, 62, 71).

En términos generales, se acepta que las infecciones en el árbol bronquial no constituyen la causa principal de la ocurrencia de bronquitis crónica. Esto se debe a que las investigaciones han determinado que la presencia de los microorganismos es posterior a la generación del proceso y su papel sólo se relaciona con la exacerbación de los síntomas del padecimiento.

En otras palabras, los agentes infecciosos sólo pueden establecerse en la mucosa de las vías respiratorias bajas cuando ésta presenta lesiones previas. En esta zona anatómica, el epitelio se encuentra continuamente expuesto al contacto con numerosas bacterias de la flora bucofaringea, las cuales se desplazan hasta él -e inclusive hasta el pulmón- durante el sueño (2, 27, 32, 41, 60, 62, 71, 72).

Sin embargo, en condiciones de salud, la eficacia de los mecanismos inespecíficos de defensa -las barreras mecánicas y aerodinámicas, los accesos tusígenos, los macrófagos alveolares, la integridad de los cilios, etc.- provocan que dichas bacterias sean expulsadas antes de que logren adherirse a las células epiteliales. De hecho, ésta es la razón de que las vías respiratorias bajas se consideren tejidos estériles.

Por lo tanto, el establecimiento de bacterias en los bronquios y pulmones depende de que los mecanismos antes mencionados se encuentren afectados y, sobre todo, de que exista una

hipersecreción de moco que favorezca su desarrollo (46, 60, 62).

En la actualidad, la literatura especializada cita que los principales agentes etiológicos de la exacerbación de la bronquitis crónica son : *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, aunque no ignora a otros como *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* (27, 60, 62).

#### vi.2. Síntomas y signos de la bronquitis crónica

Generalmente, la mayoría de los pacientes con bronquitis crónica son individuos entre la quinta y sexta décadas de la vida -con antecedentes de tabaquismo y/o de constante exposición a humos y gases industriales- que presentan, como característica principal, tos crónica productiva (27, 60, 62).

La tos y la expectoración suelen ser de predominio matutino, si bien, en algunos casos, pueden aparecer durante todo el día; la expectoración es comúnmente blanca y mucoadherente, pero, en particular, cuando ocurre la exacerbación del padecimiento, se torna purulenta, de color amarillo verdoso y puede contener sangre (46, 75).

Durante la auscultación del individuo, la fiebre puede ser aparente -aunque ésta no es constante- y, cuando se detecta

cianosis central en labios y conjuntivas, también suelen incidir insuficiencias respiratorias y cardíacas derechas. Del mismo modo, pueden escucharse sibilancias bilaterales o estertores broncoalveolares acompañados por polipnea, respiración débil y espiraciones prolongadas. La disnea puede aparecer como consecuencia de grandes, medianos o pequeños esfuerzos (46, 60, 62).

Por lo que respecta a la etapa tardía de la enfermedad y la exacerbación de los síntomas, en éstos se puede presentar un incremento en la presión de bióxido de carbono y el centro respiratorio llega a perder su sensibilidad a éste; por ello, la hipoxemia llega a constituirse en el principal estímulo respiratorio. En todo caso, la hipoxia provoca la vasoconstricción de las arteriolas pulmonares y ésto, a su vez, ocasiona el aumento de la presión en la arteria pulmonar -con hipertensión pulmonar, corazón pulmonar e insuficiencia respiratoria y cardíaca-, pudiendo sobrevenir la muerte del paciente.

Por lo que se refiere a los datos que se observan en el laboratorio, puede afirmarse que destacan la policitemia secundaria, la hipoxemia continua, una moderada leucocitosis de 15,000 a 20,000 células por  $\text{mm}^3$  de sangre y más tarde hipercapnia. En principio, las mediciones de gases en sangre arterial no manifiestan alteraciones, pero en los enfermos con insuficiencia respiratoria suele detectarse una acidosis respiratoria compensada (60, 62).

Comúnmente, la espirometría proporciona información objetiva sobre la función pulmonar y el grado de obstrucción crónica del flujo aéreo, e inclusive, puede valorar los resultados del tratamiento. Al inicio de la evolución de la bronquitis crónica, la espirometría ayuda a comprobar la obstrucción del flujo respiratorio en las vías respiratorias centrales y periféricas, mediante la determinación del volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF1) y la capacidad forzada (VF). Por su parte, las mediciones del volumen pulmonar revelan un incremento en la capacidad pulmonar total (CPT), en el volumen residual (VR) y en la relación VR/CPT -que indica atrapamiento de aire-.

### vi.3. Diagnóstico de la bronquitis crónica

Los recursos más confiables para llevar a cabo el diagnóstico de la bronquitis crónica incluyen (24, 27, 32, 60, 62):

- El examen físico. La posibilidad de que existan lesiones en el tracto respiratorio superior debe considerarse. Por lo general, dichas lesiones suelen detectarse durante el examen físico que se practica al paciente aunque, ocasionalmente, se pueden aplicar la broncoscopia o ciertos exámenes radiológicos especiales.
- La espirometría. Esta puede evaluar el grado de obstrucción ventilatoria; por lo regular, los bajos porcentajes de volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) y los bajos cocientes

obtenidos de entre este último y la capacidad vital (FEV1/VC) son indicativos de la existencia del padecimiento. Cabe mencionar que las mediciones correspondientes deben efectuarse antes y después de administrar broncodilatadores al paciente para detectar si se presenta respuesta a este tipo de medicamentos.

- La radiografía simple de tórax. Generalmente, la radiografía de tórax se emplea para diferenciar alguna enfermedad pulmonar específica; sin embargo, en el caso de sospecha de una bronquitis crónica, aquélla tiene por objeto destacar otros posibles padecimientos.
- La biometría hemática y una cuenta diferencial. Estas permiten detectar algunas alteraciones que acompañan a la bronquitis crónica tales como la policitemia secundaria y la leucocitosis.
- La medición de gases arteriales. Esta comprueba la frecuente elevación del CO<sub>2</sub> y la ocurrencia de alcalosis respiratoria.
- Los exámenes bacteriológicos. De ésta manera se pueden aislar e identificar los probables agentes patógenos que participan en la exacerbación de la bronquitis crónica. Las muestras más utilizadas son expectoraciones, lavados bronquiales, aspirados transtraqueales, líquido pleural, etc.

- Las electrocardiografías. Detectan posibles complicaciones cardíacas originadas por el esfuerzo asociado a las insuficiencias respiratorias.

#### vi.4. Algunos datos epidemiológicos en torno a la bronquitis crónica

La bronquitis crónica y el enfisema constituyen las formas más comunes de enfermedad broncopulmonar obstructiva (EPOC). Algunos estudios indican que, en Estados Unidos, éstos pacientes figuran entre las causas más importantes de incapacidad y ausentismo laboral, e inclusive, ocupan el quinto lugar en lo que se refiere a mortalidad. Concretamente, en dicho país, se estima que la EPOC afectan del 10 al 25 % de la población adulta y provocan cerca de 50,000 defunciones al año.

Según datos originados en Denver, anualmente, 7.5 millones de norteamericanos padecen de bronquitis crónica, 2.1 de enfisema pulmonar y 6.4 de asma. Sin embargo, los expertos consideran que dichas cifras sólo corresponden a los casos más graves o evidentes de cada enfermedad y que las reales deben ser mucho mayores (29, 60, 62).

Por lo que respecta a México, los casos de bronquitis crónica y enfisema se han incrementado en los últimos años; los informes de 1971 colocaban a estos padecimientos dentro de las 10 principales causas de muerte en personas mayores de 45

años. si bien las cifras correspondientes aumentaban entre la población de 65 a 75 años. En ese mismo periodo, existieron reportes que señalaban que dichas afecciones ocuparon el séptimo lugar, con una tasa de morbilidad de 19.3 %. En 1981 la bronquitis crónica se manifestó como el séptimo motivo de consulta, el décimo de hospitalización y el duodécimo de muerte en el Instituto Mexicano del Seguro Social.

En 1989, el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de la Ciudad de México (INER), proporcionó atención médico-quirúrgica de tercer nivel a pacientes clasificados como de primer y segundo niveles; en la Secretaría de Salud, los Hospitales Generales, algunas clínicas del I.M.S.S. y PEMEX, debieron asignar el 53.2 % de las camas a enfermos con neumopatías tales como bronquitis crónica, enfisema, cáncer, asma, fibrosis pulmonar, etc., quienes permanecieron internos durante un tiempo promedio de 28.7 días (36).

En ese mismo año, la bronquitis crónica ocupó el sexto lugar con 222 casos, los cuales representaron el 6.1 % del total de padecimientos registrados. Lógicamente, la mayoría de ellos involucró a pacientes mayores de 45 años, destacando entre ellos los de más de 65 años, del sexo femenino (27, 36).

Por lo que respecta a las causas de mortalidad intrahospitalaria, se presentaron 293 defunciones de las cuales el 3 % fueron provocadas por la bronquitis crónica.

Cabe señalar que el 17 % de los pacientes falleció dentro de las primeras 48 h. Estas cifras son similares a las que se alcanzaron en 1988.

Cabe mencionar que, en el Departamento de Urgencias y Consulta Externa, las afecciones más frecuentes fueron crisis asmáticas, bronquitis aguda y crónica -descompensadas por procesos infecciosos- y laringotraqueítis (36).

#### vi.5. Tratamiento de la bronquitis crónica

Los principios básicos de la terapéutica relacionada con la bronquitis crónica incluyen: la interrupción del tabaquismo, la supresión de otros agentes generadores de irritación inhalatoria (humos y gases contaminantes), alivio del broncoespásmo, fisioterapia del tórax, tratamiento de complicaciones (los procesos infecciosos, insuficiencias cardíacas, etc.) y otras medidas relacionadas con la rehabilitación (32, 57).

Cuando el paciente sufre de exacerbaciones frecuentes y sibilancias, se justifica el empleo de broncodilatadores. Los fármacos simpaticomiméticos inhalados y los derivados de la teofilina -de acción prolongada- son esenciales en este tipo de terapia (32, 50).

Por lo que se refiere a la utilización de esteroides, ésta es muy controvertida, debido a sus efectos colaterales y a que

permiten la recurrencia de los padecimientos infecciosos. Sin embargo, sus efectos antiinflamatorios, antialérgicos y broncodilatadores los constituye en una gran ayuda para el enfermo (32, 57).

En general, la corticoterapia se recomienda para los pacientes con exacerbaciones frecuentes y/o síntomas que incapacitan y no ceden con simpaticomiméticos y teofilina, pero deben valorarse mediante espirometría e interrumpirse después de dos a cuatro semanas, sobre todo si el paciente no experimenta mejoría en relación a su capacidad vital forzada o en su cociente FEV1/FVC (32, 50, 57).

Este tratamiento debe destinarse hacia la disminución de la producción de secreciones broncopulmonares e incrementar su movilización y eliminación. En este sentido, deben evitarse los estímulos irritantes de las vías respiratorias y emplear antibióticos orales para impedir los procesos infecciosos (14, 23, 30, 32, 50, 74).

La movilización de las secreciones puede estimularse a través de hidratación sistémica adecuada, simpaticomiméticos inhalados y drenaje postural. Los expectorantes pueden resultar benéficos; en este contexto, los de mayor utilidad son el agua, el cloruro de amonio, el bicarbonato o guayacolato de glicerilo, etc. Entre los agentes mucolíticos destaca la bromexina, pero éstos aportan pocos o ningún

beneficio. Finalmente, el empleo de antitusígenos está contraindicado (32, 50, 57).

Cabe señalar que la hospitalización es altamente recomendable cuando existe agravamiento de la bronquitis crónica, principalmente en casos de insuficiencia respiratoria aguda, corazón pulmonar y neumotórax (32, 57).

En este sentido, la terapéutica incluye la administración de oxígeno suplementario, el empleo de broncodilatadores (simpaticomiméticos y anticolinérgicos inhalados), aminofilina intravenosa, glucocorticoides, fisioterapia de tórax y antibióticos de amplio espectro. La oxígeno-terapia no debe interrumpirse por temor a suprimir el impulso ventilatorio y, cuando ocurre insuficiencia respiratoria progresiva, se debe recurrir a la intubación traqueal y a la ventilación mecánica (23, 30, 32, 50, 57).

## II. PARTE EXPERIMENTAL

### i. Equipo, material, reactivos y medios de cultivo

- Autoclave
- Balanzas analítica y granataria
- Campana de flujo laminar
- Incubadora ajustada a 35°C
- Microscopios estereoscópico y óptico
- Refrigerador (4°C)
- Abatelenguas
- Agitadores de vidrio
- Asas bacteriológicas
- Cajas Petri desechables
- Espátulas
- Hisopos estériles
- Matraces Erlenmeyer de 500 y 1000 ml
- Mecheros Bunsen y Fisher
- Pipetas de 1, 5 y 10 ml
- Portaobjetos
- Probetas de 500 y 1000 ml
- Recipiente Gas-Pack
- Tripié con tela de alambre
- Tubos de ensayo de 13 x 100
- Velas blancas

- Aceite de inmersión
- Colorantes y reactivos de Gram
- Complejo antibiótico VCN
- Fructosa
- Glucosa
- Hemoglobina desecada
- Maltosa
- Lactosa
- N,N dimetil p-fenilendiamina
- Polienriquecimiento IsoVitalex
- Sacarosa
- Sangre de carnero
- Agar cistina tripticase (CTA)
- Agar Hinton Mueller
- Agar tripticase soya

## ii. Metodología

En este trabajo, se realizaron los análisis microbiológicos de 180 exudados faríngeos practicados a otras tantas personas sin patologías aparentes en el tracto respiratorio: 90 varones y 90 mujeres, de diferentes edades (Tabla 3).

### Recolección y cultivo de las muestras

Los especímenes se recolectaron con hisopos de algodón.

Tabla 3. Grupos etarios analizados

GRUPOS ETARIOS (años)	NUMERO DE INDIVIDUOS SOMETIDOS A ESTUDIO		
	FEM.	MASC	TOTAL
1 a 5	15	15	30
6 a 10	15	15	30
11 a 13	15	15	30
14 a 19	15	15	30
20 a 29	15	15	30
30 ó +	15	15	30
TOTALES	90	90	180

estériles a partir de la faringe, tomándose en consideración las precauciones recomendadas para no incrementar la carga microbiológica con microorganismos presentes en la cavidad oral, dientes y úvula. Posteriormente se procedió a descargar el contenido de los hisopos en placas de agar sangre, gelosa chocolate y Thayer Martin, y a estriar la superficie de las mismas con asas esterilizadas a la flama. Las incubaciones correspondientes se llevaron a cabo a 35-37°C, durante 48 h y bajo una tensión de 5 a 10 % de CO<sub>2</sub> -por el método de la vela-. Las colonias que sugerían la presencia de *M. catarrhalis* o *N. meningitidis* -pequeñas, redondas, grisáceas, convexas y de bordes regulares- se propagaron en otra placa de gelosa chocolate con Isovitalesx, con el objeto de obtener un

desarrollo abundante que permitiera realizar frotis al Gram, la prueba de las oxidasas y las reacciones de oxidación de los carbohidratos -glucosa, maltosa, lactosa, sacarosa y fructosa-, éstas últimas en cistina tripticase agar (CTA). Cabe señalar que las colonias que no emplearon ninguno de los azúcares mencionados, se sometieron posteriormente a la prueba de la DNAsa, con el objeto de confirmar la presencia de *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*.

### iii. Resultados

Por lo que se refiere a la búsqueda de *N. meningitidis*, ésta resultó infructosa en las 180 muestras analizadas.

En cuanto a *M. catarrhalis*, la tabla 4 indica su detección en 21 de los 180 especímenes sometidos a estudio, para una frecuencia global de 11.7 %, si bien se observaron cifras un tanto mayores en los grupos etarios constituidos por personas adultas (16.7 %) y porcentajes menores en niños de primera infancia (6.7 %) y en los de 6 a 10 años, adolescentes y jóvenes de hasta 19 años (10 %).

Por lo que respecta a los dos sexos, *M. catarrhalis* se detectó con mayor frecuencia en la mujer (15.6 %) que en el varón (7.7 %). En las primeras, los grupos etarios con más aislamientos fueron el de 20 a 29 años y el de 30 en adelante (con 3 de 15 y

4 de 15, respectivamente) en tanto que, en los varones, sólo se apreció la presencia de esta especie en uno de los miembros de cada grupo, con excepción del integrado por personas de 20 a 29 años, en el que se obtuvieron 2 casos positivos.

Tabla 4. Aislamientos de *M. catarrhalis* por sexo, de acuerdo a los diferentes grupos etarios.

GRUPOS ETARIOS (años)	C A S O S      P O S I T I V O S					
	Mujeres		Varones		Globales	
	#	%	#	%	#	%
1 a 5	1	6.7	1	6.7	2	6.7
6 a 10	2	13.3	1	6.7	3	10.0
11 a 13	2	13.3	1	6.7	3	10.0
14 a 19	2	13.3	1	6.7	3	10.0
20 a 29	3	20.0	2	13.3	5	16.7
30 ó +	4	26.7	1	6.7	5	16.7
TOTALES	14	15.6	7	7.7	21	11.7

#### iv. Discusión

De acuerdo a los resultados obtenidos puede afirmarse que, en la población estudiada, la frecuencia global de portadores faríngeos de *N. meningitidis* (0 %) no difiere de los datos que se esperaban, ya que está plenamente comprobado que esta especie difícilmente llega a establecerse en las vías respiratorias de las razas que habitan Latinoamérica, debido muy probablemente a que aquéllas carecen de receptores para las adhesinas -pili- de este microorganismo.

Ello, desde luego, contrasta con lo que ocurre en los países desarrollados de origen sajón, en donde el meningococo figura entre los 3 principales causantes de meningitis bacteriana, ocasionando brotes epidémicos importantes, por su facilidad de transmitirse por vía aérea y de colonizar orofaringe y/o nasofaringe, antes de penetrar en el torrente circulatorio y llegar al SNC.

Lógicamente, no debe descartarse la posibilidad de que la negatividad se haya debido a algún defecto inherente a la metodología empleada, aunque aquélla es mínima si se considera que se canalizó toda la atención hacia la recolección de las muestras y la correcta selección de los medios de aislamiento, incluyendo al Thayer Martin y a la gelosa chocolate -para intentar recuperar las cepas sensibles a la vancomicina

contenida en el primero de los mencionados-, así como a lo referente a las condiciones adecuadas de incubación, dentro de las que destaca la utilización de la atmósfera de 5 a 10 % de CO<sub>2</sub>.

En relación a *M. catarrhalis*, la frecuencia global observada (11.7 %) sugiere que esta especie no se encuentra entre nuestra población, formando parte de la flora habitual de vías respiratorias altas, en las elevadas proporciones que algunos analistas suponen, al considerarla un miembro "muy común".

Ello conduce hacia la confirmación de que este microorganismo cuenta con una virulencia notable, puesto que no se le encuentra con suma regularidad en la faringe de personas sanas y, por el contrario, se ha demostrado ampliamente su elevada incidencia, tanto en los casos de sinusitis como en diversos padecimientos del tracto respiratorio inferior, destacando entre ellos la exacerbación de la bronquitis crónica.

Lógicamente, su hallazgo en ese pequeño número de personas sin patología faríngea aparente, se puede explicar a través de las mismas razones que se esgrimen cuando se hace referencia a los portadores de otras especies patógenas: la variabilidad de la virulencia entre las diferentes cepas y las buenas condiciones de los mecanismos de resistencia entre los individuos cuyos estudios resultaron positivos.

En todo caso, es claro que *M. catarrhalis* cuenta con receptores en la faringe y que, una vez que ha logrado establecerse en dicha región anatómica, existen posibilidades de que se desplace hacia senos paranasales o las vías respiratorias bajas, hasta manifestar su patogenicidad, aunque el lapso transcurrido dependa de sus características y de las de su hospedador, mismas que incluyen a los factores predisponentes más frecuentes, tales como el alcoholismo, tabaquismo, la exposición a ambientes fríos y/o altamente contaminados, etc.

En este sentido, podría resultar benéfico que el laboratorio reporte el hallazgo del microorganismo cuando lo aisle a partir de exudados faríngeos, dado que el tratamiento correspondiente evitaría dicha posibilidad latente, e inclusive, impediría la obvia transmisión vía aérea, a través del *flügge*, que en otras personas podría desencadenar -de manera directa o en plazos mayores- alguna de las citadas afecciones respiratorias.

Por su parte, la distribución de los aislamientos en función de los diversos grupos etarios no resulta contradictoria, en relación a lo que se discute en los párrafos anteriores. En general, se cumple que, a menor edad, mayor es la susceptibilidad a numerosas enfermedades infecciosas; dicha afirmación se acepta hasta antes de la senectud, dado que, dentro de ese rango, el sistema inmunológico de los individuos madura progresivamente; ello, aparentemente, podría

establecerse como motivo de que el microorganismo se haya encontrado con mayor frecuencia en los individuos sanos de mayor edad -quienes cuentan con mayores recursos para limitar su desarrollo- y que la cantidad de aislamientos haya resultado mínima en los infantes saludables. No obstante, es preciso subrayar que el número de personas analizadas de cada grupo (30) es apenas representativo y que, por el otro extremo, la bronquitis crónica afecta con mayor regularidad a los individuos que practican el tabaquismo, alcoholismo y algunos otros hábitos más relacionados con el adulto.

Finalmente, el hecho de que la cantidad de positivos haya resultado mayor en la mujer, en proporciones de 2 versus 1 (14 y 7), es muy difícil de explicar, porque los factores que influyen para que los tejidos faríngeos pierdan su integridad, suelen afectar a los individuos sin distinción de sexo (exposición a las condiciones climatológicas extremas, tabaquismo, alcoholismo, hábitos con elevados índices de contaminantes químicos, etc.). Sin embargo, dado que se piensa que las estructuras tisulares habilitadas como receptores por los microorganismos son, en su gran mayoría, receptores para diferentes hormonas, sería muy interesante investigar si la mayor diversidad y concentración de hormonas femeninas podrían gravitar de manera determinante en este fenómeno aunque, de inicio, existen evidencias de que muchos otros microorganismos -tanto de la flora habitual como los que ocasionan enfermedad- establecen sus nichos de manera similar en la mujer y en el varón.

## CONCLUSIONES

1. Todo parece indicar que, en el individuo mexicano, las mucosas de las vías respiratorias altas no presentan receptores ni otras características que favorezcan el establecimiento y la reproducción de *Neisseria meningitidis*, pudiéndose deber a ello que dicho microorganismo no figure, en nuestro medio, entre los principales agentes etiológicos de meningitis bacteriana.
2. *Moraxella catarrhalis* sólo forma parte de la flora faríngea en el 12 % de los individuos aparentemente sanos. Por tal motivo, es conveniente reportar su detección en los exudados faríngeos, las muestras paranasales y las expectoraciones de las personas con afecciones respiratorias, dado que podría ser el causante primario o secundario del cuadro o, simplemente, porque su erradicación evitaría su futura acción patógena, tanto en el mismo portador como en quienes llegaran a inhalar el flúgge emitido por este último.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA.

1. Abbott M.: Bacteremia and septic arthritis caused by *Moraxella catarrhalis* (letter). Clin Infect Dis, 1992; 14(1): 368-369.

2. Ahmed K.: Ultrastructural study on the adherence of *Branhamella catarrhalis* to oropharyngeal epithelial cell. Microbiol Immunol, 1992; 36 (6): 563-573.

3. Alvarado S. M., Ramírez M. J.

SINDROMES PEDIATRICOS. FISIOPATOLOGIA CLINICA Y TERAPEUTICA.

Editorial Interamericana, 3a. edición.

México, D.F., 1987.

4. Bailey and Scott

DIAGNOSTICO MICROBIOLOGICO.

Editorial Médica Panamericana, 7a. edición.

Buenos Aires, 1989.

5. Bick T., Stephens W: H.: Bacterial Meningitis. New Eng J Med, 1984; 311(14): 912-913.

6. Bonadio W: A., Mannenbach M., Krippendorf R.: Bacterial meningitis in older children . Am J Dis Child, 1990; 144(4): 463-465.

7. Buchanan R. E., Gibbons N. E.

Bergey's Manual of Determinative Bacteriology.

The Williams and Wilkins Company, 8th edition.  
Baltimore, 1974.

8. Campos J.: *Neisseria meningitidis* (editorial). *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 1992; 10(4): 183-185.

9. Campos J.: Discriminative criteria for *Neisseria meningitidis* isolates that are moderately susceptible to penicillin and ampicillin. *Antimicrob Agents Chemother*, 1992; 36(5): 1028-1031.

10. Campos J.: Genetic diversity of penicillin-resistant *Neisseria meningitidis*. *J Infect Dis*, 1992; 166(1): 173-177.

11. Carpenter B.

NEUROANATOMIA HUMANA.

Editorial Ateneo, 5a. edición.

Buenos Aires, 1978.

12. Chi D., Verghese A., Moore Ch., Hamarr F., Berk S, L: Antibody response to P-protein in patients with *Branhamella catarrhalis* infections. *Am J Med*, 1990; 88(Suppl 5A): 25-27.

13. Caugant D. A., Bol P., Holby A., Zanen H. C., Froholm L. O.: Clones of serogroup B *Neisseria meningitidis* causing systematic disease in the Netherlands, 1958-1986. *J Infect Dis*, 1990; 162:867-874.

14. Christensen J. J., Keiding J., Bruun B.: Antimicrobial susceptibility and beta-lactamase characterization of *Branhamella catarrhalis* isolates from 1983/1984 and 1988. *APMIS*, 1990; 98:1039-1044.

15. Colin D. M.: Spectrum of disease due to *Branhamella catarrhalis* in children with particular reference to acute otitis media. *Am J Med*, 1990; 88(suppl 5A): 15-19.
16. Darling W. M., Wardle J. K., Freeman R., Ingham H. R.: *Branhamella catarrhalis*. *Lancet*, 1982; 1(8283): 1244.
17. Domingo P., Mancebo J., Blanch L and Coll P.: Bacterial meningitis with normal cerebrospinal fluid in adults: a report five cases. *Scan J Infect Dis*, 1990; 22(1): 115-116.
18. Diez C. I.: Estudios recientes acerca de *Branhamella catarrhalis*. *Infectologia* (Editorial). 1986; 6(2): 35.
19. Doern G. V.: *Branhamella catarrhalis*: phenotypic characteristics. *Am J Med*, 1990; 88(Suppl 5A): 33-35.
20. Durham L., Mackenzie I. 22. J and Bowden A.: Recurring meningitis: beware the normal looking ear. *Bri Med J*, 1986; 293: 1230.
21. Duncanson F: P., Klein N. C.: Meningitis bacteriana aguda. *Infectologia*, 1988; 6(12): 553-567.
22. Echeverria J. L., Vargas A., Jasso L.: Meningitis purulenta en el neonato. *Bol Med Hosp Inf Mex*, 1981, 38(6): 933-939.
23. Eliasson I., Holst E.: Emergence and Persistence of Beta-lactamase Producing Bacteria in the Upper Respiratory Tract in Children Treated with Beta-Lactam Antibiotics. *Am J Med*, 1990; 88(Suppl 5A): 51-56.

24. Espinosa P. J., Fuentes M., Rico M. F.  
NEUMOLOGIA. CONCEPTOS CLINICOS RADIOLOGICOS.  
Editorial Trillas, 1a. edición.  
México, D.F., 1989.
25. Flaegstad T., Gutterberg T., Kristiansen B. E.: Antibodies  
to meningococci in children with meningococcal disease. Scand  
J Infect Dis, 1990; 22: 547-556.
26. Freeman B. A.  
MICROBIOLOGIA BURROWS.  
Editorial Interamericana, 22a. edición.  
México, D.F., 1989.
27. Garza V. R., Sada D. E., Carrillo Z. C.: *Moraxella*  
(*Branhamella*) *catarrhalis* y exacerbación de la bronquitis  
crónica. Infectología, 1991; 11(2): 63-66.
28. Goiten K., Amit Y.: Percutaneous placement of subdural  
catheter for measurement of intracranial pressure in small  
children. Crit Care Med, 1982; 10(1): 46-48.
29. Gómez G.: Pneumonia caused by *Branhamella catarrhalis*.  
Enferm Infecc Microbiol Clin, 1991; 9(1): 60-66.
30. Gotoh N.: Permeability of the outer membrane of *Moraxella*  
*catarrhalis* for beta-lactam antibiotics. J Antimicrob  
Chemother, 1992; 29(3): 279-285.
31. González Saldaña E.:  
INFECTOLOGIA CLINICA PEDIATRICA.

Editorial Trillas.

Mexico, D.F., 1987.

32. Gross N. J.: Chronic obstructive pulmonary disease. Current concepts and therapeutic approaches. Chest (Suppl), 1990; 97(2): 19-23.

33. Hill A., Volpe J.: Ventriculitis with neonatal bacterial meningitis: identification by real-time ultrasound. J Pediatr, 1981; 90(1): 133-136.

34. Hoffman T.

INFECCIONES NEUROLOGICAS. INFECTOLOGIA.

Editorial Médica Panamericana, 4a. edición.

Buenos Aires, 1987.

35. Howard B. J.

CLINICAL AND PATHOGENIC MICROBIOLOGY.

The C. V. Mosby Company .

Washington, 1987.

36. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Informe de labores 1989. Secretaría de Salud. 1990.

37. Hummell D., Mocca L., Frasch C., Winkelstein S.: Meningitis caused by a non-encapsulated strain of *N. meningitidis* in twin infants with C6 deficiency. J Infect Dis, 1987; 155(4): 815-818.

38.. Jawetz E., Melnick J. L., Adelberg E. A.

MICROBIOLOGIA MEDICA.

Editorial El Manual Moderno. 12a. edición.  
México, D.F., 1987.

39. Joklik W. K., Willett H.P., Amos D.B.

ZINSSER MICROBIOLOGIA.

Editorial Médica Panamericana. 18a. edición.  
Buenos Aires, 1986.

40. Jonsson I., Eriksson B., Krook A.: Minimal Criteria for identification of *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*. APMIS, 1990; 98: 954-956.

41. Jordan K. L., Berk S. H., Berk S. L.: A comparison of serum bactericidal activity and phenotypic characteristics of bacteremic pneumonia - causing strains, and colonizing strains of *Branhamella catarrhalis*. Am J Med, 1990; 88(Suppl 5A): 28-32.

42. Kálmán S.: Purulent meningitis in the newborn child. Nerv Syst, 1986; 2: 26-31.

43. Krieg N.R., Holt J. G.

BERGEY'S MANUAL OF SYSTEMATIC BACTERIOLOGY.

Williams & Wilkins Co.  
Baltimore, 1984.

44. Kristiansen B. E.: Preventing secondary cases of meningococcal disease by identifying and erradicating disease-causing strains in close contacts of patients. Scand J. Infect Dis, 1992; 24(2): 165-173.

45. Koneman E. W., Allen S. D., Donel B. R., Summer H. M.:  
DIAGNOSTICO MICROBIOLOGICO.

Editorial Médica Panamericana.

Buenos Aires, 1989.

46. Krupp M. A., Chatton M. J., Tierney L. M.

DIAGNOSTICO CLINICO Y TRATAMIENTO.

Editorial El Manual Moderno, 22a. edición.

México, D.F., 1987.

47. Ladesman S., Corcado M., Shah P., Armengaud M.: Past and  
current roles for cephalosporine antibiotics in treatment of  
meningitis. *Am J Med*, 1981; 71: 693-703.

48. Longley Telford.

NEUROANATOMIA HUMANA. ANATOMIA Y FISILOGIA.

Editorial Interamericana, 4a. edición.

México, D.F., 1989.

49. Mac Faddin J. F.

PRUEBAS BIOQUIMICAS PARA LA IDENTIFICACION DE BACTERIAS DE  
IMPORTANCIA CLINICA.

Editorial Médica Panamericana.

Buenos Aires, 1980.

50. Manresa F., Blavia R., Martøn R., Lizares J., Rodríguez  
B. Verdaguer R.: Antibiotics for exacerbations of chronic  
bronchitis. *Lancet*, 1987; 1: 394-395.

51. Manzano D.: Isolation of *Moraxella catarrhalis* in a case

of postoperative mediastinitis (letter). *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 1992; 10(2): 122-123.

52. Mariscal A., Luna J. D., Delgado M., Galvez R.: Effect of penicillin and chloramphenicol on the growth and endotoxin release by *N. meningitidis*. *Epidemiol Infect*, 1991; 106: 283-288.

53. Marrs C. F., Weir S.: Pili (Fimbriae) of *Branhamella* species. *Am J Med*, 1990; 88(Suppl 5A): 29-33.

54. Morier P.: Chronic meningococemia. *Dermatol*, 1990; 181(3): 240-241.

55. Murphy T. F.: Studies of the outer membrane proteins of *Branhamella catarrhalis*. *Am J Med*, 1990; 88(Suppl 5A): 41-45.

56. Overturf G.: Pyogenic bacterial infection of the CNS. *Neurol Clin*, 1988; 4(1): 69-87.

57. Petty T. L.: Changing attitudes and strategies in C.O.P.D. management. *Chest*, 1990; 97(2): 1-5.

58. Radestsky M.: Duration of treatment in bacterial meningitis: a historical inquiry. *Pediatr J Infect Dis*, 1990; 9(1): 2-9.

59. Reddy R., Karan S.: Neonatal Gram-negative pyogenic meningitis: Therapeutic evaluation. *Indian J Pediatr*, 1985; 52: 53-56.

60. Rivero S. O. 56

NEUMOLOGIA.

Editorial Trillas. 2a. edición.

México, D.F., 1988.

61. Sapián J. R.: Meningitis meningocócica. Cuadernos de Laboratorio del INDRE, 1984; 12-24.

62. Sarubbi F. a., Myers J. W, Williams J: L., Shell C. G.: Respiratory infections caused by *Branhamella catarrhalis*. Am J Med, 1990; 88(Suppl 5A): 9-15.

63. Sarvamangala J. N., Schnnerson R., Egan W., Vann W. F., Robbins J. B., Shiloach J.: Identity between polysaccharides antigens of *Moraxella nonliquefaciens*, Group B *Neisseria meningitidis*, and *Escherichia coli* K1 (Non-O- Acetylated). Infect and Immun, 1991; 59(2): 732-736.

64. Scheld M., Dacey R., Winn R.: Cerebrospinal fluid outflow resistand in rabbits with experimental meningitis. J Clin Inv, 1980; 66: 243-253.

65. Schelech N., Word J., Band J.: Bacterial meningitis in the United States 1978 Trough 1981. JAMA, 1985; 253(2): 1749-1754.

66.. Soto H. J.; Berk H. S., Harvill M. L., Berk L. S.: Phenotypic characteristics of *Branhamella catarrhalis* strains. J Clin Microbiol, 1989; 27(5): 903-908.

67. Sthephens D.: Attachment of *N. meningitidis* to human, mucosal surfaces: Influence of pili and type of receptor cell. J Infect Dis, 1981; 143(4): 525-531.

68. Stephens D.: Interaction of *N. meningitidis* with human nasopharyngeal mucosa: attachment and entry into columnar epithelial cells. *J Infect Dis*, 1983; 148(3): 369-375.
69. Stephens D.: Pathogenic events during infection of the human nasopharynx with *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae*. *Reviews Infect Dis*, 1991; 13: 22-33.
70. Stryer M.: Synopsis of Main Results: Meningococcal Disease. *Scan J Infect Dis*, 1990; Suppl 64.
71. Toews G. B., Hansen E. J., Strieter R. M.: Pulmonary host defenses and oropharyngeal pathogens. *Am J Med*, 1990; 88(Suppl 5A): 20- 24.
72. Verghese A., Berk S. L.: *Branhamella catarrhalis*: A microbiologic and clinical update. *Am J Med*, 1990; 88(Suppl 5A): 1.
73. Virji M.: Variations in the expression of pili: the effect on adherence of *Neisseria meningitidis* to human epithelial and endothelial cells. *Mol Microbiol*, 1992; 6(10): 1271-1279.
74. Wallace R. J., Nash D. R., Sterngrube V. A.: Antibiotic Susceptibilities and Drug Resistance in *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*. *Am J Med*, 1990; 88(Suppl 5A): 46-50.
75. Wanner A.: The role of mucus in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*, 1990; 97(Suppl 2): 11-15.